



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

مرکز تحقیقات فارماسیوتیکس

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

فرمولاسیون و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی کپسول فلوکستین-اولانزاپین

نگارش:

مجید فاریابی

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر مهدی رضایی فر





Kerman University of Medical Sciences

Faculty of pharmacy

Pharmaceutics Research Center

For the Certificate of Pharm. Dr Degree

Titel:

**Formulation and physicochemical evaluation of Fluoxetine -
Olanzapine capsule**

By:

Majid Faryabi

Supervisors:

Dr. Mehdi Ansari

Dr. Mehdi Rezaeifar

summer 2015

Thesis
No:789

یکی از معضلات و مشکلات جوامع امروزی بیماری‌های روانی است، اختلال‌های روانی با ایجاد هزینه‌های مستقیم و هزینه‌های غیرمستقیم اثرات زیانباری بر جامعه می‌گذارند. مانیک دپرسیو (دوقطبی) و افسردگی از بیماری‌های روانی شایع جوامع امروزی هستند. بیماری مانیک دپرسیو، یکی از اختلالات خلقی است که به‌سختی به درمان پاسخ می‌دهد که برای درمان آن استفاده همزمان چند دارو اثرات سودمندتری دارد. کپسول خوراکی ترکیبی فلوکستین و الانزاپین در بازار دارویی دنیا بانام تجاری Symbyax® وجود دارد که مخلوطی از یک داروی آنتی سایکوتیک آتپیک (الانزاپین) و یک داروی ضدافسردگی SSRI (فلوکستین) هست و برای درمان اختلالات دوقطبی مقاوم به درمان استفاده می‌شود. این فراورده در بازار دارویی ایران وجود ندارد، هدف از این مطالعه طراحی فرمولاسیون‌ها و ساخت فراورده کپسول فلوکستین-الانزاپین و بررسی خصوصیات فیزیکوشیمیایی و پایداری آن و در پایان پیشنهاد فرمولاسیون برتر هست.

روش

جهت طراحی و انتخاب فرمولاسیون‌ها، با توجه به فرمولاسیون‌های موجود در منابع و با ایجاد تغییراتی در آن‌ها، فرمولاسیون‌های جدید، طراحی و پیشنهاد شد که حاوی نسبت‌های متفاوتی از مواد فعال دارویی و مواد افزودنی می‌باشند. مواد افزودنی بکار رفته در فرمولاسیون‌ها، شامل نشاسته پری ژلاتینه شده، سدیم لوریل سولفات، لاکتوز، منیزیم استئارات می‌باشند، بدین منظور مقدار الانزاپین و فلوکستین در همه فرمول‌ها ثابت در نظر گرفته شده است، ولی مقدار مواد جانبی در فرمولاسیون‌ها متفاوت هست. تعداد ۵ فرمولاسیون مختلف طراحی شد. بعد از مخلوط کردن پودرها و گرانولاسیون، پودرها در کپسول اندازه ۳ پر شد و کپسول‌های هر فرمولاسیون به ۳ قسمت تقسیم شد و در شرایط دمایی مختلف

نگهداری شد. در فواصل زمانی ۱، ۲، ۴، ۸ و ۲۴ هفته، آزمون پایداری هر فرمول که در سه دمای محیط، یخچال و دمای ۴۰ درجه سانتی گراد نگهداری می‌شوند، انجام شد. علاوه بر این پارامترهای انحلال، یکنواختی وزن و یکنواختی محتوای کپسول‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای آنالیز همزمان دو دارو در مخلوط از روش اسپکتروفتومتری مشتقی استفاده شد.

نتایج:

با توجه به بررسی‌های انجام‌شده، فرمولاسیون شماره ۲ که حاوی ۲۵ میلی گرم فلوکستین، ۱۲ میلی گرم الانزاین، ۵ میلی گرم نشاسته ذرت، ۶۳/۱۴ میلی گرم نشاسته ذرت پری ژلاتینه، ۳۰ میلی گرم لاکتوز ۲۰ میلی گرم سدیم لوریل سولفات، ۱۰ میلی گرم کراس پوویدون و ۲ میلی گرم منیزیم استئارات هست، دارای پروفایل بهتری از نظر خصوصیات فیریکوشیمیایی و آزمون پایداری هست

نتیجه‌گیری:

با توجه به بررسی نتایج پارامترهای فرمولاسیون، فرمول شماره ۲ به عنوان فرمولاسیون ارجح پیشنهاد می‌شود و بهترین شرایط برای نگهداری این فراورده نگهداری در دمای زیر ۲۵ درجه هست، می‌توان بعد از بررسی‌های بالینی برای تولید صنعتی فراورده از این فرمول استفاده کرد

کلمات کلیدی: الانزاین، فلوکستین، اسپکتروفتومتری مشتقی

Abstract

Introduction:

Mental health problem is one of the problems in modern societies, mental disorders with direct and indirect costs, has detrimental effects on society. Manic depressive (bipolar) depression and mental illness are common in modern societies. Manic depressive illness, is a mood disorder that is difficult to treat and responds. For the treatment of manic depressive, multiple drug use has beneficial effects. Oral capsules of fluoxetine and olanzapine with brand name Symbyax[®] is available in the pharmaceutical market in the world, which is a mixture of an atypical antipsychotic drugs (olanzapine), an antidepressant SSRI (fluoxetine) is used for the treatment of refractory bipolar disorder. This product is not available in the Iranian Pharmaceutical market, the aim of this study is to design and manufacture the capsule formulation of fluoxetine-olanzapine and its investigation physicochemical properties and stability and finally offers better formulation.

Methods:

The design and selection of formulations is done, according to existing formulas in the sources and bring about the changes, which are contain different combinations of active pharmaceutical ingredients and excipients. Excipients used in these formulations are include pre gelatinized starch, gelatin, croscopovidone, sodium lauryl sulfate, lactose and magnesium stearate. For this purpose, the amount of olanzapine and fluoxetine in all formulas has been fixed, but the amount of excipients in the formulation is different. Five different formulations were developed. After mixing and granulation of powders, powders was filled inside capsules with size 3, then capsules of each formulation batch was divided into 3 parts. And in terms of temperature was kept at 1, 2, 4, 8 and 24 weeks to test the stability of the formulation at room temperature, the refrigerator and the temperature of 40 ° C. In addition, the dissolution parameters, uniformity of weight, and content uniformity of capsules was evaluated and the derivative spectrophotometry method is used for the simultaneous determination of the two drugs in combination dosage form.

Results:

According to result of this study, the formulation No. 2 has a better profile in terms of physicochemical features and stability which is contains 25 mg of fluoxetine, 12 mg of olanzapine, 5 mg of corn starch, 63.14 mg of pre gelatinized starch, 40mg of lactose 20mg of sodium lauryl, 10 mg of crospovidone and 2 mg of magnesium stearate

Conclusions:

Formula (2) as the best formulation according to the results of its parameters and the best conditions for this product is stored at refrigerator temperature, after completion of clinical studies on these products can be used for manufacturing products of this formula.